



Batas maksimum kandungan mikotoksin dalam pangan



© BSN 2009

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang menyalin atau menggandakan sebagian atau seluruh isi dokumen ini dengan cara dan dalam bentuk apapun dan dilarang mendistribusikan dokumen ini baik secara elektronik maupun tercetak tanpa izin tertulis dari BSN

BSN
Gd. Mangala Wanabakti
Blok IV, Lt. 3,4,7,10.
Telp. +6221-5747043
Fax. +6221-5747045
Email: dokinfo@bsn.go.id
www.bsn.go.id

Diterbitkan di Jakarta

Daftar isi

Daftar isi.....	i
Prakata	ii
1 Ruang lingkup.....	1
2 Istilah dan definisi	1
3 Persyaratan batas maksimum kandungan mikotoksin dalam pangan.....	1
Lampiran A (informatif) Kajian keamanan mikotoksin	4
Bibliografi	15
 Tabel 1 - Batas maksimum kandungan aflatoksin dalam pangan	2
Tabel 2 - Batas maksimum kandungan deoksinivalenol dalam pangan.....	2
Tabel 3 - Batas maksimum kandungan fumonisin B ₁ +B ₂ dalam pangan.....	2
Tabel 4 - Batas maksimum kandungan okratoksin A dalam pangan.....	3
Tabel 5 - Batas maksimum kandungan patulin dalam pangan.....	3



Prakata

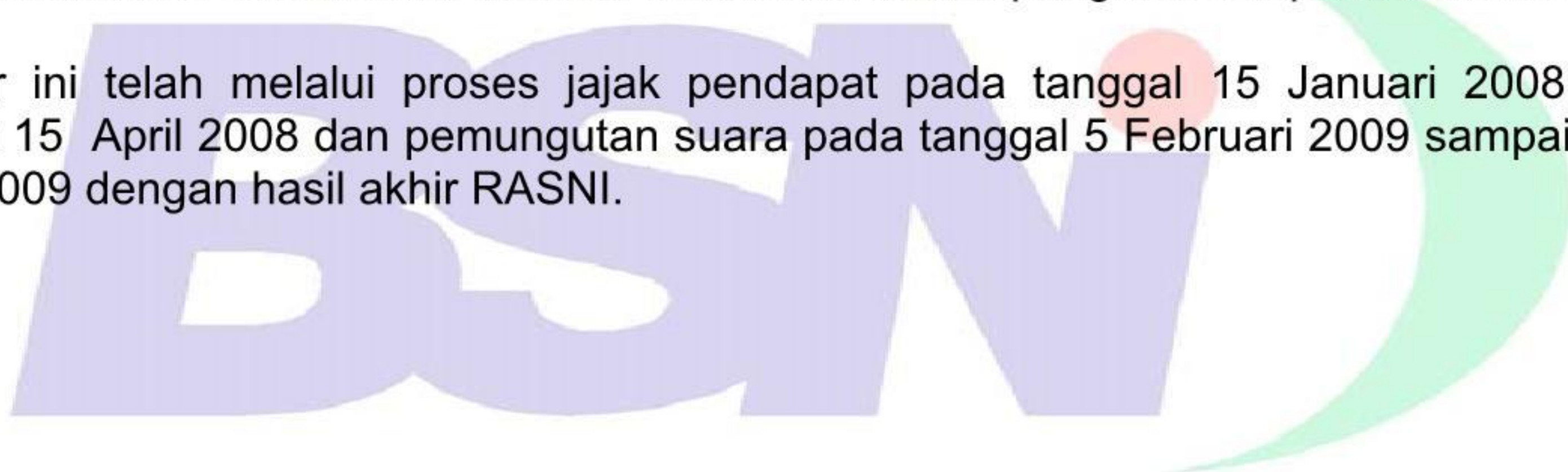
Kondisi Indonesia yang lembab dan beriklim tropis, menyebabkan bahan pangan/pakan dan produk olahannya mudah terserang oleh kapang penghasil toksin (mikotoksin). Mikotoksin sebagai metabolit sekunder dari kapang (fungi, jamur, cendawan) merupakan senyawa toksik yang dapat mengganggu kesehatan manusia dan hewan dengan berbagai bentuk perubahan klinis dan patologis. Oleh karena itu dianggap perlu untuk menyusun standar tentang batas maksimum kandungan mikotoksin dalam pangan.

Penekanan kadar mikotoksin dalam bahan pangan dapat dilakukan dengan mengaplikasikan cara penanganan prapanen dan pascapanen serta persiapan pengolahan yang baik misalnya pencucian, pengeringan dan penyimpanan pada suhu rendah dan kering.

Standar ini disusun dan dirumuskan oleh Panitia Teknis 67-02 Bahan Tambahan Pangan dan Kontaminan, telah dibahas dalam rapat-rapat teknis dan terakhir dirumuskan dalam rapat konsensus pada tanggal 27 Agustus 2007 di Jakarta yang dihadiri oleh anggota panitia teknis dan pihak terkait lainnya.

Berkaitan dengan standar ini, hal yang berkaitan dengan cara pengambilan contoh, cara penyiapan contoh dan metode analisis mikotoksin dalam pangan ditetapkan secara terpisah.

Standar ini telah melalui proses jajak pendapat pada tanggal 15 Januari 2008 sampai dengan 15 April 2008 dan pemungutan suara pada tanggal 5 Februari 2009 sampai dengan 5 Mei 2009 dengan hasil akhir RASNI.



Batas maksimum kandungan mikotoksin dalam pangan

1 Ruang lingkup

Standar ini menetapkan persyaratan batas maksimum kandungan mikotoksin dalam pangan.

2 Istilah dan definisi

2.1

mikotoksin

senyawa organik beracun hasil metabolisme sekunder dari kapang

2.2

pangan

segala sesuatu yang berasal dari sumber hayati dan air, baik yang diolah maupun tidak diolah, yang diperuntukkan sebagai makanan atau minuman bagi konsumsi manusia, termasuk bahan tambahan pangan, bahan baku pangan dan bahan lain yang digunakan dalam proses penyiapan, pengolahan, dan atau pembuatan makanan atau minuman

2.3

batas maksimum kandungan mikotoksin

konsentrasi maksimum mikotoksin yang diizinkan terdapat dalam pangan, dinyatakan dalam satuan *part per billion* (ppb) atau mikrogram per kilogram ($\mu\text{g/kg}$)

3 Persyaratan batas maksimum kandungan mikotoksin dalam pangan

3.1 Produk pangan yang diproduksi dan diedarkan di wilayah Indonesia harus memenuhi persyaratan keamanan, mutu dan gizi pangan termasuk persyaratan batas maksimum kandungan mikotoksin.

3.2 Mikotoksin sebagaimana dimaksud dalam subpasal 3.1 adalah aflatoksin (M_1 , B_1 dan Total), deoksinivalenol, fumonisin B_1+B_2 , okratoksin A dan patulin.

3.3 Mikotoksin sebagaimana dimaksud dalam subpasal 3.2 telah dikaji keamanannya sebagaimana tercantum pada Lampiran A.

3.4 Batas maksimum kandungan mikotoksin dalam pangan sebagaimana tercantum pada Tabel 1 sampai Tabel 5.

Tabel 1 - Batas maksimum kandungan aflatoksin dalam pangan

No.	Pangan	Jenis	Batas maksimum (ppb atau µg/kg)
1	Susu dan minuman berbasis susu	M ₁	0,5
2	Susu fermentasi dan produk susu hasil hidrolisa enzim renin (plain)	M ₁	0,5
3	Susu kental dan analognya	M ₁	0,5
4	Krim (plain) dan sejenisnya	M ₁	0,5
5	Susu bubuk dan krim bubuk dan bubuk analog (plain)	M ₁	5
6	Keju dan keju analog	M ₁	0,5
7	Makanan pencuci mulut berbahan dasar susu (misalnya puding, yogurt berperisa atau yogurt dengan buah)	M ₁	0,5
8	Whey dan produk whey, kecuali keju whey	M ₁	0,5
9	Kacang tanah dan produk olahan	B ₁	15
		Total	20
10	Jagung dan produk olahan	B ₁	15
		Total	20
11	Rempah-rempah bubuk	B ₁	15
		Total	20

Tabel 2 - Batas maksimum kandungan deoksinivalenol dalam pangan

No.	Pangan	Batas maksimum (ppb atau µg/kg)
1	Gandum	1750
2	Jagung	1750
3	Produk olahan jagung sebagai bahan baku	1000
4	Produk olahan gandum sebagai bahan baku	1000
5	Produk olahan terigu siap konsumsi (pastri, roti, biskuit, makanan ringan)	500
6	Pasta dan mi serta produk sejenisnya	750
7	MP-ASI berbasis terigu	200

Tabel 3 - Batas maksimum kandungan fumonisin B₁+B₂ dalam pangan

No.	Pangan	Batas maksimum (ppb atau µg/kg)
1	Jagung	2000
2	Produk olahan jagung sebagai bahan baku	2000
3	Produk olahan jagung siap konsumsi	1000

Tabel 4 - Batas maksimum kandungan okratoksin A dalam pangan

No.	Pangan	Batas maksimum (ppb atau µg/kg)
1	Sereal (padi, jagung, sorgum, gandum)	5
2	Produk olahan sereal sebagai bahan baku	5
3	Produk olahan sereal siap konsumsi	3
4	MP-ASI berbasis sereal	0,5
5	Buah anggur kering termasuk kismis	10
6	Sari buah anggur	2
7	Kopi sangrai termasuk kopi bubuk	5
8	Kopi instan	10
9	Bir	0,2

Tabel 5 - Batas maksimum kandungan patulin dalam pangan

No	Pangan	Batas maksimum (ppb atau µg/kg)
1	Buah apel segar	50
2	Buah apel dalam kaleng	50
3	Puree apel	25
4	Sari buah apel	50
5	Nektar apel	50
6	Puree apel untuk bayi dan anak	10
7	Minuman beralkohol berbasis apel	50

Lampiran A (informatif)

Kajian keamanan mikotoksin

A.1 Aflatoksin

A.1.1 Deskripsi

Aflatoksin berasal dari kata **Aspergillus flavus toksin**, untuk mengingatkan penemuan pertama kali dari toksin ini. Didalam perkembangan selanjutnya, aflatoksin diproduksi oleh kapang *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* atau *A. nomius*; ketiga spesies kapang ini banyak terdapat pada bahan pangan seperti sereal, kacang-kacangan, rempah-rempah, dan kopra maupun produk olahannya seperti bumbu pecel, kacang telur, dan kacang atom.

Kapang ini biasanya tumbuh di daerah yang beriklim tropis dan lembab. Saat ini telah diketahui paling sedikitnya 4 macam aflatoksin alamiah yang paling sering dijumpai dan bersifat toksik yaitu aflatoksin B₁, B₂, G₁, G₂ berdasarkan penampakan fluoresensinya pada lempeng kromatografi lapis tipis di bawah sinar UV yang memberikan warna biru (*blue*) untuk B dan warna hijau (*green*) untuk G. Aflatoksin mempunyai kurang lebih 20 macam derivat, akan tetapi yang paling toksik adalah aflatoksin B₁.

Aflatoksin B₁ dan B₂ dapat menghasilkan metabolit aflatoksin M₁ dan M₂ melalui hidroksilasi, dimana keduanya dihasilkan jika sapi atau hewan ruminansia lainnya memakan pakan yang terkontaminasi oleh aflatoksin B₁ atau B₂. Aflatoksin M₁ dan M₂ ini kemudian akan diekskresikan melalui susu yang dihasilkan sapi tersebut dan bisa saja mengkontaminasi produk dari susu seperti keju dan yoghurt.

Aflatoksin berupa kristal yang larut dalam pelarut polar seperti kloroform, metanol dan dimetil sulfoksida. Kristal aflatoksin stabil pada kondisi tanpa cahaya dan pada suhu sampai lebih dari 100 °C, bersifat termotoleran sampai 250 °C dan peka terhadap basa (NaOH, NH₃). Keefektifan proses penurunan konsentrasi aflatoksin pada bahan pangan dipengaruhi beberapa faktor seperti protein, pH, suhu dan lamanya pengolahan.

A.1.2 Kajian keamanan

Aflatoksin sering terdapat pada jagung dan produk olahannya; kacang dan produk olahannya; biji kapas, susu, dan *tree nuts* seperti kacang brasil, kacang *pistachio* dan *walnut*. Selain itu juga terdapat pada sereal dan produk sereal seperti pasta, dan mi instan.

Pada sejumlah spesies hewan, senyawa ini menyebabkan nekrosis, sirosis dan karsinoma organ hati; dilaporkan tidak ada hewan yang resisten terhadap efek toksik akut dari aflatoksin oleh karena itu disimpulkan manusia pun akan terkena efek yang sama. Nilai LD₅₀ pada anak itik berumur satu hari untuk aflatoksin B₁ 0,36 mg/kg BB; aflatoksin B₂ 1,70 mg/kg BB; aflatoksin G₁ 0,78 mg/kg BB; aflatoksin G₂ 2,45 mg/kg BB; aflatoksin M₁ 0,33 mg/kg BB. Spesies hewan mempunyai respon yang berbeda terhadap toksisitas akut dan subkronis aflatoksin. Toksisitasnya dipengaruhi juga oleh faktor lingkungan, rute paparan, dosis, lama paparan, umur, jenis kelamin, kondisi kesehatan, dan status gizi target.

Aflatoksin B₁ merupakan karsinogen paling potensial (termasuk kelompok 1A) pada banyak spesies termasuk primata, burung, ikan, dan rodensia. Dalam dosis yang tinggi aflatoksin dapat menyebabkan efek akut. Aflatoksin juga dapat terakumulasi di otak dan mempunyai efek buruk terhadap paru-paru, miokardium dan ginjal.

Efek kronik dan sub akut aflatoksin pada manusia yaitu kanker hati, hepatitis kronik, *hepatomegaly*, penyakit kuning dan sirosis hati akibat mengkonsumsi pangan yang terkontaminasi aflatoksin pada konsentrasi rendah secara terus menerus. Aflatoksin juga berperan dalam menyebabkan penyakit seperti sindrom *Reye's* dan kwasiorkor. Selain itu juga dapat mengganggu sistem kekebalan tubuh (imunosupresif) pada manusia dan hewan.

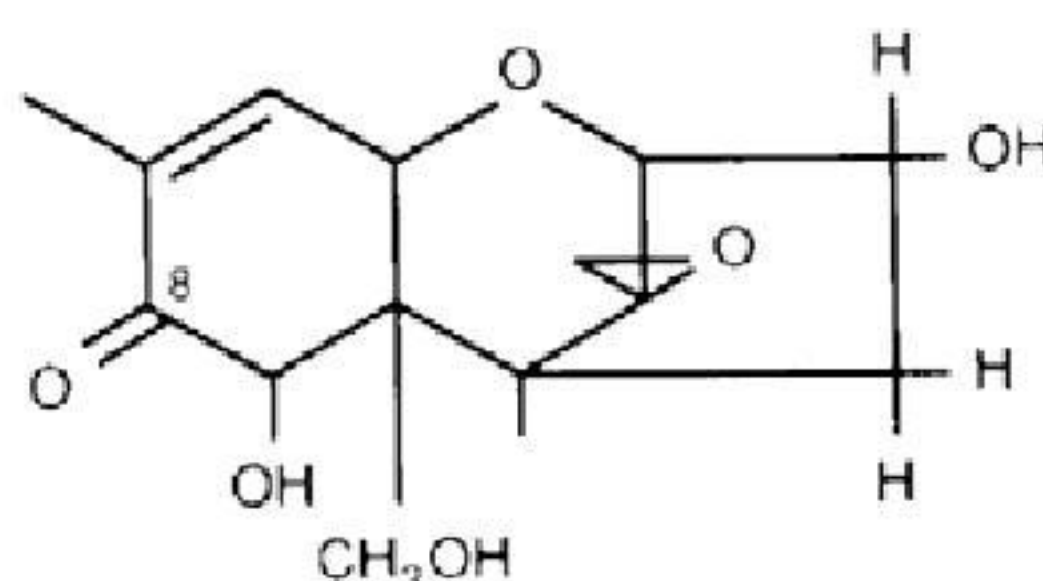
Keracunan akibat mengkonsumsi pangan atau pakan yang terkontaminasi aflatoksin pernah terjadi secara sporadis di Afrika dan juga Asia. Pada tahun 1974 kejadian hepatitis pada 400 orang di India, 100 orang diantaranya meninggal, dipastikan akibat keracunan aflatoksin yang terdapat pada jagung yang terkontaminasi berat oleh *A. flavus* dengan kandungan aflatoksin 15 mg/kg. Pada tahun yang sama di Jakarta terungkap bahwa 71 orang penderita kanker hati sebagian besar (94 %) adalah yang biasa mengkonsumsi bahan pangan yang terkontaminasi aflatoksin. Kasus keracunan pernah terjadi di Malaysia pada tahun 1990 dimana 40 orang terkena efeknya dan 13 balita meninggal dunia setelah memakan mi instan yang terkontaminasi aflatoksin dan asam borat. Hasil pemeriksaan menunjukkan aflatoksin dengan konsentrasi tinggi ditemukan pada hati, paru-paru, ginjal, otak, saluran pernapasan dan limpa. Otopsi spesimen otak dari 18 anak penderita kwasiorkor dan 19 anak lainnya yang meninggal akibat berbagai penyakit di Nigeria menunjukkan bahwa 81 % kasus tersebut disebabkan oleh aflatoksin.

A.1.3 Pengaturan

Regulasi aflatoksin untuk makanan manusia dan pakan hewan sudah ditetapkan di beberapa negara. Komisi Eropa (EC) sudah menetapkan batas maksimum yang diijinkan untuk aflatoksin pada beberapa komoditi pangan seperti kacang-kacangan, buah kering dan sereal; dan untuk aflatoksin M1 pada susu dan produk susu.

A.2 Deoksinivalenol (DON)

A.2.1 Deskripsi



Deoksinivalenol (DON, vomitoksin) adalah mikotoksin jenis trikotesena tipe B yang paling polar dan stabil yang diproduksi oleh kapang *Fusarium graminearum* (*Gibberella zeae*) dan *F. culmorum*; dimana keduanya merupakan patogen pada tanaman. DON merupakan suatu epoksi-sesquiter-penoid yang mempunyai 1 gugus hidroksil primer dan 2 gugus hidroksil sekunder serta gugus karbonil berkonjugasi yang membedakannya dengan trikotesena tipe lain.

DON memiliki bobot molekul 296,32; *provisional maximum tolerable daily intake* (PMTDI) 0,001 mg/kg BB; terurai pada 210 °C dalam 30 menit - 40 menit; stabil pada 120 °C -180 °C; larut dalam air, metanol, asetonitril.

Keberadaan DON kadang-kadang disertai pula oleh mikotoksin lain yang dihasilkan oleh *Fusarium* seperti zearalenon, nivalenol (dan trikotesena lain) dan juga fumonisin. DON merupakan salah satu penyebab terjadinya mikotoksikosis pada hewan.

DON merupakan mikotoksin yang stabil secara termal, oleh karena itu sangat sulit untuk menghilangkannya dari komoditi pangan yang rentan terkontaminasi senyawa ini, seperti pada gandum.

A.2.2 Kajian keamanan

DON banyak terdapat pada tanaman biji-bijian seperti gandum, *barley*, *oat*, gandum hitam, tepung jagung, sorgum, tritikalus dan beras. Pembentukan DON pada tanaman pertanian tergantung pada iklim dan sangat bervariasi antar daerah dengan geografi tertentu.

Konsentrasi DON yang pernah dideteksi pada bahan pangan yaitu pada *barley* mencapai 0,004 mg/kg -9 mg/kg, 0,003 mg/kg -3,7 mg/kg pada jagung, 0,004 mg/kg – 0,76 mg/kg pada *oat*, 0,006 mg/kg - 5 mg/kg pada beras, 0,013 mg/kg - 0,240 mg/kg pada gandum hitam, dan 0,001 mg/kg -6 mg/kg pada gandum.

Karena senyawa ini stabil, DON dapat pula ditemukan pada produk sereal seperti sereal untuk sarapan, roti, mi instan, makanan bayi, *malt* dan bir. Transfer DON dari pakan ternak ke dalam daging dan produk hewan lainnya sangat rendah. Selain itu produk dari hewan ini tidak mempunyai kontribusi yang nyata terhadap manusia.

Canady *et al.* menyebutkan bahwa distribusi kontaminan DON pada produk sereal hasil olahan berbeda dengan sereal yang mentah; yaitu distribusi kontaminasinya cenderung lebih homogen setelah mengalami proses.

Toksisitas akut DON diperlihatkan pada babi dengan gejala keracunan seperti muntah-muntah, tidak mau makan, penurunan berat badan dan diare. Intoksikasi akut menyebabkan nekrosis pada beberapa jaringan seperti saluran pencernaan, jaringan limfoid dan sumsum tulang.

Penelusuran subkronik secara oral pada beberapa hewan percobaan seperti babi, mencit dan tikus juga menunjukkan terjadi penurunan asupan makan dan peningkatan berat badan menjadi sangat lambat serta terjadi perubahan pada beberapa parameter darah seperti pada serum immunoglobulin.

DON dapat dimetabolisme melalui de-epoksidasi dan glukuronidasi menjadi metabolit yang tidak terlalu toksik serta mempunyai efek terhadap kesehatan setelah diberikan secara tunggal, jangka pendek ataupun jangka panjang. Pada pemberian tunggal, efek toksikologinya mempunyai 2 karakter yaitu menurunkan konsumsi makanan (anoreksia) dan muntah (emesis). Selain itu dapat mengganggu proses pembelahan sel dan merusak saluran pencernaan.

Pada pemberian jangka pendek ataupun jangka panjang; efek yang paling tampak ialah menurunnya pertumbuhan hewan target. Pada dosis yang lebih tinggi, *thymus*, limpa dan hati akan terkena efeknya. Pada studi selama 2 tahun terhadap mencit, pemberian dengan dosis rendah (0,1 mg/kg BB/hari) menyebabkan menurunnya berat badan; namun hasil ini secara biologi tidak nyata. Karena tidak ada perubahan lain pada dosis ini, maka *No Observed Effect Level* (NOEL)-nya ialah 0,1 mg/kg BB/hari.

Menurut IARC tahun 1993, DON tidak diklasifikasikan bersifat karsinogen pada manusia. Berdasarkan studi pada mencit, pada mencit jantan yang diberi perlakuan, tumor yang terbentuk lebih sedikit dibandingkan kontrol. Pada mencit betina, tidak ada perbedaan yang nyata.

DON tidak mutagenik pada bakteri, namun pada studi *in vivo* dan *in vitro* ditemukan adanya penyimpangan pada kromosom yang mengindikasikan DON genotoksik. DON juga bersifat

teratogenik tetapi tidak diturunkan; ini berdasarkan studi pada mencit yang sedang hamil yang diberi 5 mg/kg BB/hari DON secara *gavage* selama periode gestasi 8 hari -11 hari. Namun saat diberi dosis 2,5 mg/kg BB/hari hal ini tidak berlaku. Jika DON ditambahkan pada pakan, NOEL untuk toksisitas maternal dan toksisitas fetonya ialah 0,38 mg/kg BB/hari.

Kasus *outbreak* yang berkaitan dengan DON dilaporkan pernah terjadi di Asia dengan gejala mual, muntah, pusing, diare, sakit kepala dan gangguan pencernaan. Ternyata *outbreak* ini berkaitan dengan konsumsi padi yang terkontaminasi *Fusarium*; lebih lanjut lagi dilaporkan kandungan DON dalam padi yang dikonsumsi oleh manusia mencapai 3 mg/kg - 93 mg/kg. Efek DON terhadap kesehatan tidak tampak pada konsumsi beras yang mengandung DON sebanyak 0,02 mg/kg - 3,5 mg/kg.

Komisi Eropa dalam bidang makanan berpendapat bahwa toksisitas DON termasuk immunotoksitasnya menjadi efek kritis. Pada pertemuan JECFA bulan Februari 2001, nilai PTDI yang ditetapkan yaitu 1 µg/kg BB setelah melihat data yang tersedia. Sedangkan nilai PMTDI 1 µg/kg BB berdasarkan NOEL 100 µg/kg BB/hari dengan *safety factor* 100. JECFA berpendapat, asupan DON pada nilai tersebut tidak akan berpengaruh pada sistem kekebalan, pertumbuhan ataupun reproduksi.

Berdasarkan studi yang pernah dilakukan, DON dapat berefek tidak baik terhadap sistem kekebalan tubuh. DON tidak menyebabkan efek karsinogen, mutagen ataupun teratogen karena bukti ilmiahnya belum pernah ditemukan baik melalui percobaan hewan di laboratorium maupun pada hewan target.

Studi mengenai keracunan makanan akibat kontaminasi DON pada gandum terhadap manusia di India menunjukkan gejala yang bermacam-macam seperti sakit perut, pusing, sakit kepala, iritasi pada tenggorokan, mual, muntah, diare dan buang air besar yang berdarah. Namun gejala ini bisa saja disebabkan pula oleh mikotoksin lain yang hadir bersamaan dengan DON.

Rotter *et al.*, (1996) melaporkan bahwa dosis akut dan sub-akut DON secara oral memberikan LD₅₀ masing-masing sebesar 78 mg/kg BB dan 46 mg/kg BB terhadap tikus jenis B₆C₃F₁ dan DDY.

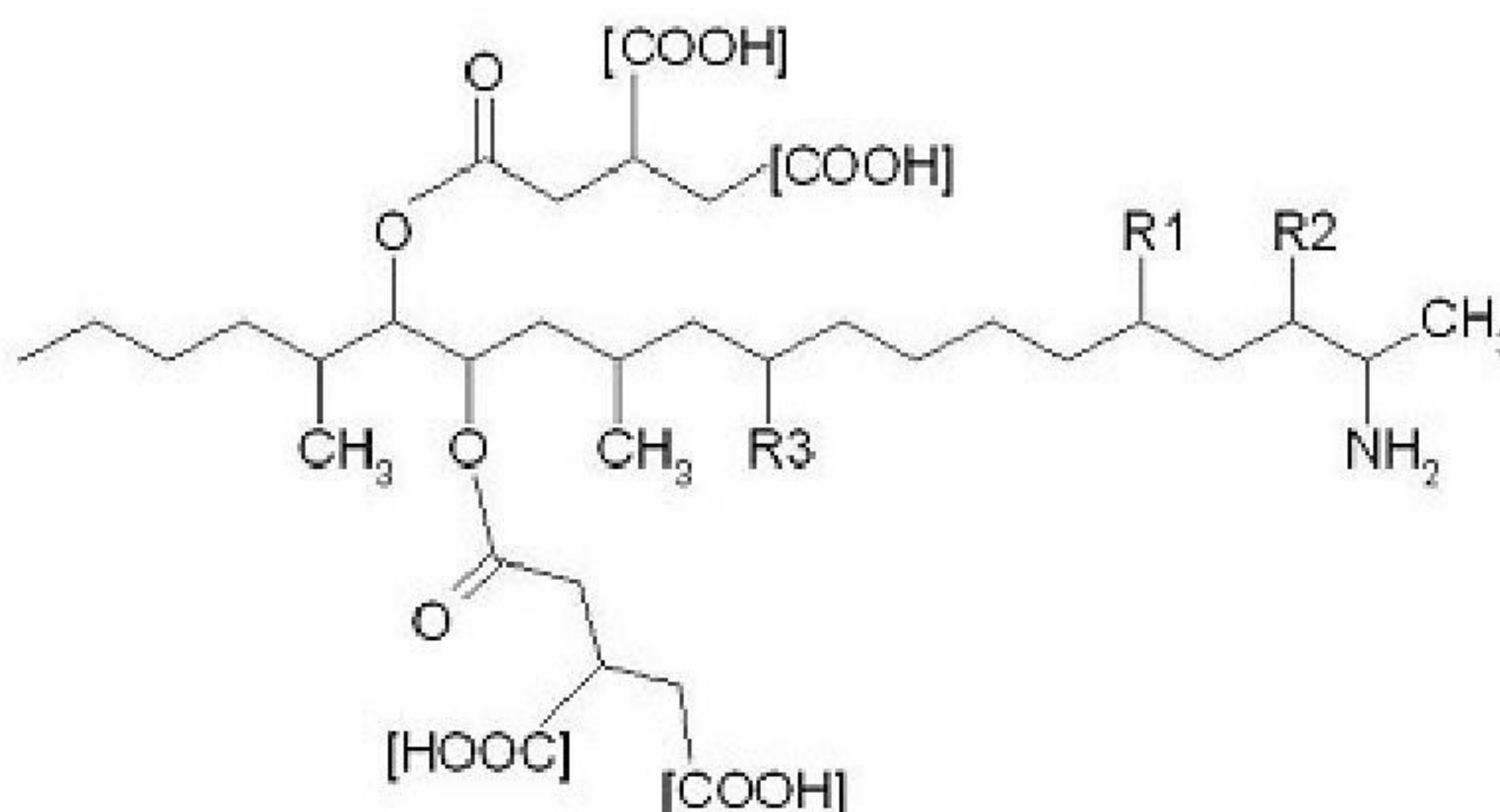
A.2.3 Pengaturan

Berdasarkan data FAO tahun 2004, DON dalam produk pangan dan pakan diatur oleh 42 negara dari 104 negara di dunia. Tahun 2000, Uni Eropa menyarankan dan mengajukan batasan DON (tapi belum merupakan suatu regulasi) sebesar 500 µg/kg untuk produk sereal yang dikonsumsi dan 750 µg/kg untuk tepung yang digunakan sebagai bahan mentah dalam membuat suatu makanan dan 750 µg/kg untuk sereal mentah.

Kanada menetapkan 600 µg/kg untuk tepung terigu sebagai bahan baku MP ASI; 1200 µg/kg untuk tepung terigu sebagai bahan baku dan 2000 µg/kg untuk biji gandum (*uncleaned soft wheat*). Produk olahan terigu ditetapkan sebesar 700 µg/kg (di Armenia, Belarusia, Estonia, Republik Moldova, Rusia); 1000 µg/kg (di Cina, Iran, Ukraina, USA, Uruguay); 1100 µg/kg di Jepang. MP ASI di Ukraina ditetapkan sebesar 200 µg/kg.

A.3 Fumonisin

A.3.1 Deskripsi



Struktur kimia fumonisin B₁-B₄:

Fumonisin B₁: R₁= OH; R₂= OH; R₃= OH;

Rumus kimia C₃₄H₅₉NO₁₅; Nomor CAS 116355-83-0; bobot molekul 721,8 g/mol.

Fumonisin B₂: R₁= H; R₂= OH; R₃= OH;

Rumus kimia C₃₄H₅₉NO₁₄; Nomor CAS 116355-84-1; bobot molekul 705,8 g/mol.

Fumonisin B₃: R₁= OH; R₂= OH; R₃= H;

Rumus kimia C₃₄H₅₉NO₁₄; Nomor CAS 136379-59-4; bobot molekul 705,8 g/mol.

Fumonisin B₄: R₁= H; R₂= OH; R₃= H;

Rumus kimia C₃₄H₅₉NO₁₃; Nomor CAS 136379-60-7; bobot molekul 689,8 g/mol.

Fumonisin merupakan toksin yang dihasilkan oleh kapang jenis *Fusarium moniliforme* (*F. verticillioides*). *F. proliferatum*, *F. nygamai*, *F. anthophilum*, *F. dlamini*, dan *F. napiforme*. Kapang ini biasanya tumbuh pada komoditas pertanian di lapangan ataupun yang disimpan didalam gudang. Mikotoksin ini ditemukan terutama pada jagung. Lebih dari 10 tipe fumonisin telah berhasil diisolasi dan dikarakterisasi. Diantara 10 jenis tersebut fumonisin yang paling dikenal ialah fumonisin B₁ (FB₁), FB₂ dan FB₃. Yang sering ditemukan pada jagung yaitu FB₁ dan merupakan fumonisin yang paling toksik.

Struktur fumonisin ialah hidrokarbon panjang yang dihidroksilasi dan mengandung gugus metil dan amino dengan berat molekul 721. Substansi murni fumonisin berbentuk bubuk hidroskopik berwarna putih dan larut dalam air, metanol dan asetonitril-air. Fumonisin sulit larut dalam pelarut organik seperti kloroform. Fumonisin stabil dalam metanol jika disimpan pada -18 °C atau pada suhu 25 °C dalam asetonitril-air 1:1 selama lebih dari 6 bulan. Pada suhu diatas 25 °C akan terdegradasi. Mikotoksin ini sering terdapat bersamaan dengan mikotoksin lain seperti aflatoksin, DON dan zearalenon. Fumonisin cukup stabil dan cukup tahan terhadap panas.

A.3.2 Kajian keamanan

Fumonisin pertama kali ditemukan dalam jagung pada pertengahan tahun 1980-an. Keberadaannya juga terdapat pada komoditas pangan lain seperti beras dan sorgum namun konsentrasinya lebih rendah dibanding pada jagung.

Survei menunjukkan fumonisin bisa juga terdapat pada produk jadi seperti *polenta*, sereal sarapan berbahan dasar jagung, bir dan makanan ringan. Fumonisin tidak ditemukan pada susu, daging ataupun telur.

Batasan fumonisin dalam jagung mentah sendiri dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti suhu, kelembaban, stres terhadap kekeringan dan hujan selama periode sebelum panen dan periode panen, kondisi penyimpanan, dan gangguan serangga.

Konsentrasi fumonisin biasanya meningkat pada musim panas dan kering dan pada periode dimana kelembaban tinggi. Pada jagung yang disimpan, jika kelembabannya berkisar antara 18 % - 23 % biasanya produksi kapang meningkat sebanding dengan konsentrasi fumonisinya.

Gangguan serangga meningkatkan produksi fumonisin. Namun pada jagung hibrid jarang terinfeksi oleh *Fusarium* karena disisipi oleh gen dari *Bacillus thuringiensis* yang memproduksi protein yang toksik terhadap serangga sehingga konsentrasi fumonisin yang terdapat pada jagung hibrid lebih rendah daripada jagung non hibrid.

Fumonisin diperkirakan bersifat toksik karena mempengaruhi sintesis *sphingolipid*. Perubahan rasio dasar *sphingolipid* terjadi karena fumonisin menghambat enzim *ceramide synthetase*.

Efek fumonisin pada hewan target setelah mengkonsumsi pakan yang terkontaminasi yaitu hilang nafsu makan, lesu dan mengalami gangguan saraf.

Pada tikus yang diberi pakan mengandung fumonisin dari *F. moniliforme* menunjukkan terjadi perkembangan karsinoma hepatoseluler primer. Efek yang sama juga terjadi saat digunakan FB₁, FB₂ dan FB₃. Fumonisin B₁ (FB₁) akan mempengaruhi janin pada tikus yang hamil, yaitu menyebabkan berat janin rendah dan perkembangan tulang fetus terhambat dibandingkan dengan kontrol.

Efek lain pernah ditemukan pada organisme lain, dimana FB₁ menghambat pertumbuhan sel, menyebabkan akumulasi *sphingoid* dan merubah metabolisme lemak pada *Saccharomyces cereviceae*.

Fumonisin juga bersifat fitotoksik, merusak membran sel dan mengurangi sintesis klorofil. Selain itu fumonisin juga mengganggu biosintesis *sphingolipid* pada tanaman dan bersifat patogen pada jagung yang terinfeksi spesies *Fusarium*.

Fumonisin dapat menyebabkan penyakit sporadis yang fatal pada kuda dan spesies lain; dikenal sebagai *Equine Leucoencephalomalacia* (ELEM). ELEM merupakan indikator keberadaan fumonisin.

Hasil otopsi pada hewan percobaan menunjukkan fumonisin menyebabkan udem pada otak dan peradangan pada organ hati (terjadi fibrosis pada *centrilobular* area). Pada babi, menginduksi *oedema* paru-paru dan hidrotoraks dimana rongga toraks berisi cairan berwarna kuning. Selain itu terdapat juga masalah dalam pernapasan dan kematian pada janin.

Sebetulnya tidak ada bukti mengenai efek fumonisin terhadap kesehatan manusia. Namun diperkirakan terdapat hubungan antara konsumsi jagung yang tinggi di beberapa daerah didunia dengan terjadinya kanker esofagus. Tetapi perlu dilakukan studi epidemi yang lebih dalam mengenai peranan *F. moniliforme* dan metabolitnya (fumonisin) terhadap kanker esofagus yang banyak terjadi di Transkei Cina dan Italia Utara, karena pada studi-studi ini kontrol yang digunakan masih kurang, sehingga belum dapat disimpulkan sepenuhnya.

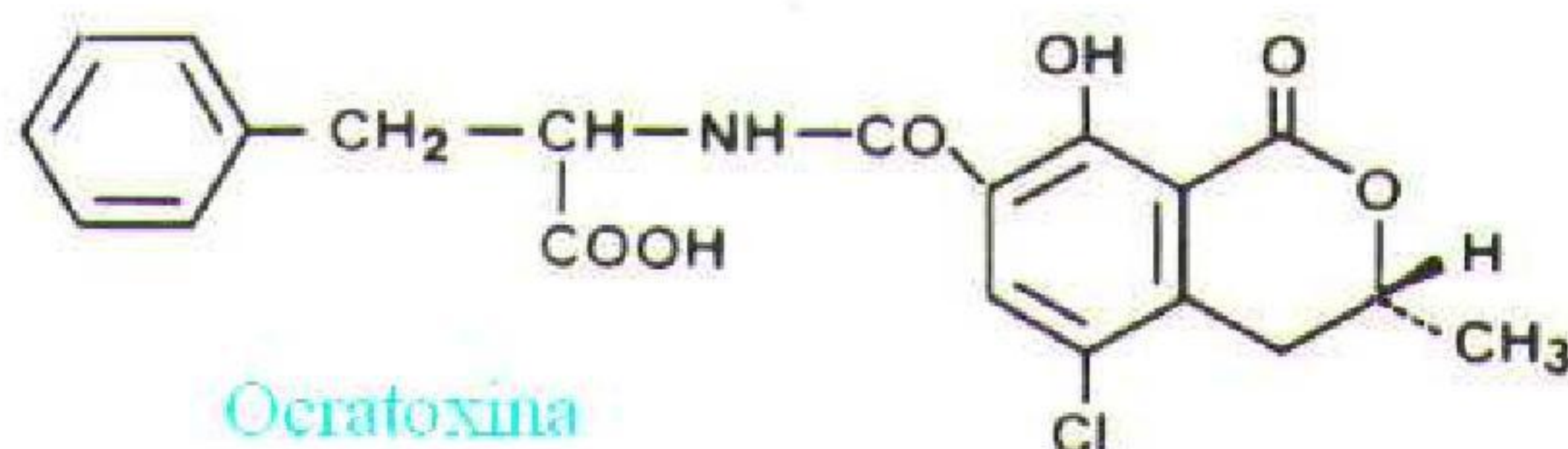
A.3.3 Pengaturan

Berdasarkan data FAO tahun 2004, Fumonisins diatur dalam bentuk Fumonisins B₁, B₁B₂ dan B₁B₂B₃. Fumonisins B₁ diatur oleh negara Kuba, Singapura dan Taiwan. Fumonisins B₁B₂ diatur oleh negara Bulgaria, Iran dan Cina. Fumonisins B₁B₂B₃ hanya diatur oleh negara Amerika.

Batas maksimum fumonisins B₁ pada beras, jagung dan produk olahannya di Kuba adalah 1000 µg/kg; untuk fumonisins B₁B₂ pada produk jagung adalah 1000 µg/kg di Cina, Bulgaria, Iran; di USA batas maksimum fumonisins B₁B₂B₃ pada produk jagung tanpa lembaga adalah 2000 µg/kg; biji jagung utuh 4000 µg/kg dan pada jagung untuk *popcorn* ialah 3000 µg/kg. Sementara batas maksimum fumonisins B₁ di Perancis belum ditetapkan secara pasti karena masih dalam pembahasan antara 1000 µg/kg dan 3000 µg/kg.

A.4. Okratoksin A

A.4.1 Deskripsi



Okratoksin A mempunyai nomor CAS 303-47-9 berupa senyawa berbentuk kristal tidak berwarna dengan titik leleh 168 °C dan larut dalam kloroform, metanol, asetonitril, natrium bikarbonat cair.

Okratoksin A (OTA) merupakan jenis mikotoksin yang banyak mengkontaminasi komoditas pertanian dan pakan. Okratoksin A ini diketahui pertama kali pada tahun 1965 di Afrika Selatan yang diproduksi oleh kapang *Aspergillus ochraceus*. Selanjutnya diketahui OTA dapat juga dihasilkan oleh kapang *Penicillium verrucosum* dan *P. viridicatum* (pada umumnya terdapat di daerah subtropis) dan *A. carbonarius* (pada umumnya terdapat di daerah tropis). Selain OTA terdapat okratoksin B (C₂₀H₁₉NO₆), C (C₂₂H₂₂ClNO₆), α dan β. OTA merupakan molekul yang cukup stabil, dan dapat bertahan pada produk olahan bahan pangan.

A.4.2 Kajian keamanan

OTA pertama kali ditemukan sebagai kontaminan alami pada sampel jagung. Konsentrasi OTA yang sering ditemukan berkisar dibawah 50 µg/kg; namun jika produk pangan tersebut disimpan dengan cara yang tidak layak maka konsentrasi OTA bisa menjadi lebih tinggi. Di daerah subtropis, sampel sereal yang diperiksa terkontaminasi oleh OTA dengan konsentrasi yang sangat rendah yaitu dibawah 1 µg/kg. Senyawa ini juga terdapat pada produk seperti kopi, bir, buah kering, *wine*, kakao dan kacang-kacangan. Keberadaan OTA juga ditemukan selama proses pembuatan bir, roti, sereal sarapan dan pengolahan kopi, pakan dan daging.

JECFA (2001) melaporkan bahwa data mengenai OTA berasal dari Eropa (85 %), Amerika Selatan (7 %), Amerika Utara 6 %, Afrika (1 %), dan Asia (1 %). Konsentrasi OTA tersebut berbeda pada tiap komoditas; 1,4 % sampel mengandung lebih dari 5 µg/kg dan 0,6 %

mengandung lebih dari 20 µg/kg OTA. Konsentrasi rata-rata OTA yang digunakan untuk menghitung asupan ialah: 0,94 µg/kg untuk sereal, 0,19 µg/kg untuk sereal produk, 0,32 µg/kg untuk *wine*, 0,86 µg/kg untuk kopi, 2,3 µg/kg untuk buah tanaman merambat kering dan 0,44 µg/kg untuk jus anggur.

OTA diserap oleh saluran pencernaan dengan lambat. OTA didistribusikan melalui darah terutama ke ginjal; konsentrasi yang rendah ditemukan pada hati, otot dan lemak. Transfer OTA pada susu terjadi pada tikus, kelinci, dan manusia.

Pada sistem biologi, OTA akan berikatan dengan serum albumin. OTA diekskresikan melalui urin dan feses; namun rute ekskresinya pada spesies yang berbeda dipengaruhi oleh resirkulasi enterohepatik OTA dan pelekatannya pada makromolekul serum.

Studi toksisitas mengindikasikan bahwa nilai LD₅₀ OTA bervariasi pada spesies yang berbeda. Nilai LD₅₀ okratoksin A secara oral pada mencit 46 mg/kg BB - 58 mg/kg BB; pada tikus 20 mg/kg BB - 30 mg/kg BB; anak tikus 3,9 mg/kg BB; babi 1 mg/kg BB; anak itik 3,5 mg/kg BB dan ayam 3,3 mg/kg BB.

Karsinogenitas OTA juga diujikan melalui pemberian secara oral pada mencit dan tikus. Pemberian OTA ini meningkatkan tumor hepatoselular pada mencit jantan maupun betina dan menyebabkan adenoma sel ginjal dan karsinoma pada mencit jantan dan pada tikus jantan dan betina.

OTA bersifat nefrotoksik pada semua spesies mamalia. Target utamanya yaitu tubulus proksimal ginjal dimana OTA akan memberikan efek karsinogenik dan sitotoksik. Sensitivitas terhadap nefrotoksitas pada hewan yang pernah diuji yaitu pada babi lebih besar daripada tikus, pada tikus lebih besar daripada mencit. Dosis yang menyebabkan karsinogenitas pada rodensia lebih tinggi daripada dosis yang menyebabkan nefrotoksitas.

OTA juga dapat mempengaruhi kerusakan DNA, perbaikan DNA dan aberasi DNA secara *in vitro* pada sel mamalia dan kerusakan DNA serta aberasi kromosom pada mencit yang diberi perlakuan *in vivo*. Namun tidak ada data yang mencukupi mengenai pengaruh OTA pada manusia dalam hal genetik; dengan kata lain karsinogenitasnya pada manusia belum cukup meyakinkan.

OTA dapat melewati plasenta sehingga bersifat embriotoksik dan teratogenik; ini berdasarkan pengujian pada tikus dan mencit. Pemberian prenatal pada tikus menyebabkan immunosupresi tetapi pemberian perinatal menstimulasi respon kekebalan. OTA juga menghambat proliferasi limfosit B dan T. Efek teratogenik dan imunologi yang dilakukan menggunakan dosis yang sedikit lebih tinggi daripada dosis yang menyebabkan nefrotoksitas.

OTA ditemukan dalam sampel darah manusia terutama mereka yang hidup di daerah iklim subtropik, namun belum ada kasus mengenai intoksikasi akut yang pernah dilaporkan. Menurut JECFA (2001), konsentrasi OTA dengan konsentrasi tinggi terutama berasal dari sampel darah penduduk yang mengalami penyakit ginjal di daerah Balkan (dikenal sebagai *Balkan Endemic Nephropathy*) atau yang mengalami tumor saluran urin bagian atas. Mereka juga menyimpulkan bahwa data epidemi dan klinik ini tidak dapat dijadikan dasar untuk menyimpulkan bahwa OTA berpotensi karsinogen pada manusia, dan juga etiologi *Balkan Endemic Nephropathy* bisa saja melibatkan agen nefrotoksik lainnya.

OTA merupakan mikotoksin yang bersifat teratogenik, mutagenik dan karsinogenik dan berpotensi menyebabkan kerusakan terutama pada hati dan ginjal (akut maupun kronis). OTA dapat pula menyebabkan gangguan pada sistem kekebalan untuk sejumlah spesies

mamalia. Selain itu OTA bersifat genotoksik baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, namun mekanisme genotoksisitasnya belum jelas.

Hasil evaluasi JECFA (2001) yang sebelumnya menetapkan nilai *Provisional Tolerable Weekly Intake* (PTWI) 0,0001 mg/kg BB akan ditinjau kembali pada evaluasi JECFA tahun 2004.

A.4.3 Pengaturan

Berdasarkan informasi dari FAO tahun 2004, Okratoksin A dalam produk pangan dan pakan diatur oleh 44 negara dari 104 negara di dunia. Regulasi OTA di berbagai negara masih sangat bervariasi dalam hal persyaratan batas maksimum untuk berbagai jenis produk pangan.

Batas maksimum OTA di sebagian besar negara untuk bahan baku sereal yang akan diolah sebesar 5 µg/kg sedangkan produk olahannya yang siap dikonsumsi ialah 3 µg/kg. Batas maksimum produk pangan lainnya antara lain biji kopi mentah di Bulgaria 8 µg/kg, Hungaria 15 µg/kg dan Singapura 2,5 µg/kg; kopi sangrai di Bulgaria dan Italia 4 µg/kg; kakao olahan 0,5 µg/kg; makanan pendamping ASI (MP-ASI) 0,5 µg/kg di Italia, Swiss dan 1 µg/kg di Republik Ceko, Iran, Slowakia dan 5 µg/kg di Rumania; bir 0,2 µg/kg.

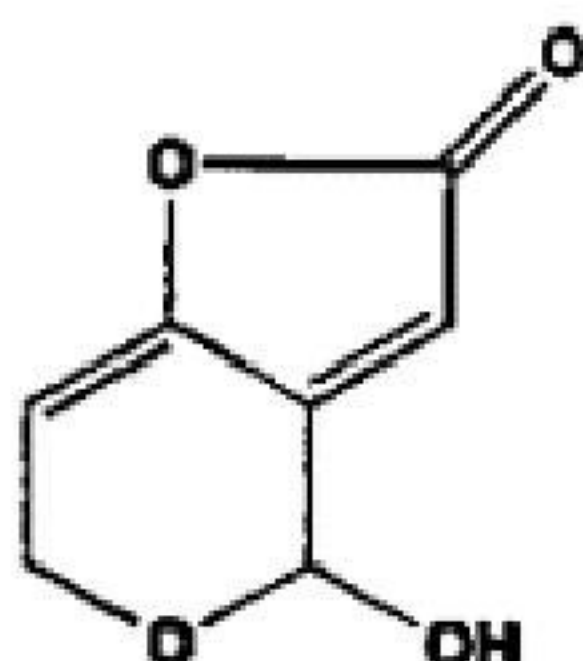
Batas maksimum OTA tertinggi tercatat untuk komoditas jagung dan barley di Iran sebesar 50 µg/kg; pada sereal, produk sereal serta pangan lain sebesar 50 µg/kg (Israel). Sementara itu Uruguay menetapkan batas maksimum OTA untuk komoditas beras, barley, legume, kacang, sayuran, kopi sebesar 50 µg/kg.

Beberapa negara telah mempunyai regulasi mengenai OTA. Survei mengenai OTA pada manusia yaitu, OTA dapat ditemukan pada darah dan ASI manusia. Perkiraan asupan harian OTA berkisar antara 0,7 ng/kg BB - 4,7 ng/kg BB. Di Eropa, sekitar 50 % asupan ini berasal dari sereal dan produk-produk sereal.

Kajian risiko OTA pernah dilakukan di Kanada dan Skandinavia oleh JECFA. Eropa pernah mengajukan batas maksimum OTA pada padi dan *buckwheat* sebesar 5 µg/kg; lalu pada produk olahan sereal yang dikonsumsi langsung manusia sebesar 3 µg/kg, dan 10 µg/kg pada buah-buahan yang dikeringkan. Batas maksimum produk pangan lainnya masih dipertimbangkan.

A.5 Patulin

A.5.1 Deskripsi



Patulin berupa kristal tidak berwarna, dengan nama kimia 4-hidroksi-4H-furo[3,2-c]piran-2(6H)-on dengan nomor CAS 149-29-1; titik leleh 110 °C; larut dalam air, metanol, etanol, aseton, etil asetat, amil asetat, dietil eter, dan benzen; memiliki PTMDI 0,0004 mg/kg BB. Pada kondisi asam, patulin stabil meskipun dipanaskan sampai 100 °C. Patulin dapat terdekomposisi pada air destilasi.

Patulin merupakan mikotoksin yang dihasilkan spesies kapang dari genus *Penicillium* dan *Aspergillus* seperti *A. clavatus*, *P. expansum*, *P. patulum*, *P. aspergillus* dan *P. Byssochlamys* yang dapat mengkontaminasi berbagai jenis buah (apel, anggur, pir), sayuran, sereal dan makanan ternak yang disimpan dalam gudang. *P. expansum* terdapat pada jus apel dan apel dan merupakan sumber utama dari patulin.

A.5.2 Kajian Keamanan

Patulin merupakan mikotoksin yang dapat mengkontaminasi berbagai jenis buah (apel, anggur, pir), sayuran, jagung kering, sereal dan makanan ternak. Sumber utama patulin yang membahayakan manusia terdapat pada apel dan jus apel, terutama yang dibuat dengan pemerasan secara langsung. Produk lain yang mengandung apel seperti selai, pie juga mengandung patulin dalam konsentrasi rendah. *Cider* manis juga dapat mengandung patulin jika ke dalamnya ditambahkan jus apel. Patulin yang terdapat pada apel busuk yang terkontaminasi oleh kapang dan juga pada *cider* apel manis yang diperjualbelikan mencapai 45 mg/liter.

Pada studi akut dan jangka pendeknya, patulin menyebabkan *hyperaemia*, pendarahan, peradangan dan pembengkakan pada saluran pencernaan. Kera ekor babi (*Macaca nemestrina*) dapat mentoleransi konsumsi patulin sampai 0,5 mg/kg BB/hari selama 4 minggu tanpa efek yang merugikan.

NOEL pada studi toksisitas selama 13 minggu pada tikus yaitu 0,8 mg/kg BB/hari; ini berdasarkan pada melemahnya fungsi ginjal dan *hyperaemia* di duodenum pada kelompok tikus yang diberi dosis menengah dan tinggi. Dua studi toksisitas reproduktif pada tikus dan studi teratogenitas pada mencit dan tikus sudah dilakukan. Hasilnya tidak ada efek reproduktif ataupun teratogenik yang terjadi pada mencit ataupun tikus pada dosis sampai 1,5 mg/kg BB/hari. Namun peningkatan frekuensi resorpsi fetal dan toksisitas maternal ditemukan pada perlakuan dosis tinggi yang mengindikasikan patulin toksik pada embrio.

Pada tikus, dosis patulin yang diberikan pada umumnya akan hilang setelah 48 jam pada feses maupun urin; dan kurang dari 2 % akan tereksipirasi sebagai CO₂; sekitar 2 % dari dosis yang diberikan itu akan tetap ada setelah 7 hari, dan biasanya terdapat dalam eritrosit.

Eksperimen *in vitro* dan *in vivo* mengindikasikan bahwa patulin mempunyai sifat immunosupresan. Namun dosis yang menyebabkan efek ini, lebih tinggi daripada NOEL dalam studi toksisitas jangka pendek dan studi gabungan antara toksistas reproduktif-toksistas jangka panjang-studi karsinogenitas.

Meskipun terdapat data mengenai genotoksitas, sebagian besar pengujian menggunakan sel mamalia memberikan hasil positif sedangkan pengujian dengan bakteri memberikan hasil negatif. Beberapa studi mengindikasikan bahwa patulin mengganggu sintesis DNA. Efek genotoksitas berkaitan dengan kemampuan dan afinitas patulin yang kuat dengan kelompok sulfidril dan akibatnya enzim yang terlibat dalam replikasi DNA terhambat aktivitasnya. Dengan kata lain, dari data yang ada patulin merupakan senyawa genotoksik. Toksisitas patulin yang terbentuk dengan sistein lebih rendah daripada senyawa yang tidak dimodifikasi dalam hal toksisitas akut, teratogenitas dan mutagenitas.

Patulin yang diinjeksi dalam dosis tinggi selama lebih dari 2 bulan berefek karsinogen, ditandai terbentuknya sarkoma pada lokasi injeksi. Pada studi jangka panjang dengan dosis rendah, efek karsinogen ini tidak terjadi. Patulin juga bersifat immunotoksik dan neurotoksik. IARC (1986) menyimpulkan tidak ada evaluasi yang dibuat mengenai karsinogenitas patulin pada manusia dan tidak ada hasil percobaan terhadap hewan yang mendukung. Berdasarkan studi jangka panjang mengenai karsinogenitas pada tikus dan mencit, JECFA menetapkan PTWI sebesar 7 µg/kg BB.

Pada studi gabungan tentang toksisitas reproduktif, toksisitas jangka panjang/karsinogenitas pada tikus, dosis patulin sebanyak 0,1 mg/kg BB/hari tidak memberikan efek terhadap penurunan berat badan pada tikus jantan. Namun patulin yang diberikan 3 kali seminggu selama 24 bulan mempunyai NOEL 43 µg/kg BB/hari.

Berdasarkan studi-studi yang pernah dilakukan, patulin akan memberikan hasil sensitif jika diberikan sebanyak 3 kali per minggu; dan ini menghasilkan PTWI yang berubah menjadi PMTDI; hal ini disebabkan karena patulin tidak terakumulasi dalam tubuh. Berdasarkan pada nilai NOEL 43 µg/kg BB/hari dan nilai *safety factor* 100, nilai PMTDI yang didapat ialah 0,4 µg/kg BB.

Patulin dapat menyebabkan *hyperaemia*, pendarahan, peradangan dan pembengkakan pada saluran pencernaan; selain itu juga karena afinitasnya yang kuat dengan kelompok sulfidril; patulin dapat menghambat enzim yang terlibat dalam replikasi DNA sehingga proses sintesis DNA terganggu. Patulin dalam dosis tinggi berefek karsinogen. Patulin juga bersifat immunotoksik dan neurotoksik.

A.5.3 Pengaturan

Berdasarkan informasi dari FAO tahun 2004, patulin dalam produk pangan dan pakan diatur oleh 51 negara dari 104 negara di dunia.

Batas maksimum patulin untuk sari buah, nektar, minuman beralkohol, *cider* serta minuman fermentasi dari buah apel pada umumnya ditetapkan sebesar 50 µg/liter. Produk apel seperti sari buah dan *puree* yang ditujukan untuk makanan pendamping ASI (*infant food*) dan makanan untuk anak-anak ditetapkan sebesar 10 µg/kg kecuali Ukraina yang menetapkan sebesar 20 µg/kg. Sementara *puree* apel untuk konsumen dewasa ditetapkan sebesar 25 µg/kg.

Bibliografi

Aflatoxins. <http://www.cfsan.fda.gov/~mow/chap41.html>.

The Aflatoxins. <http://www.micotoxinas.com.br>.

Background Paper in Support of Fumonisin Levels in Corn and Corn Products Intended for Human Consumption, November 2001. U.S. Food and Drug Administration- Center for Food Safety and Applied Nutrition.

Bahri, S., Maryam, R. 2003. *Mikotoksin Berbahaya dan Pengaruhnya terhadap Kesehatan Hewan dan Manusia*. Wartazoa Vol. 13 No. 4-Balai Penelitian Veteriner, Bogor.

Canady, R.A. et al. Deoxynivalenol.
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je05.htm>

Deoxynivalenol, <http://www.micotoxinas.com.br/DONfacts.htm>.

Dharmaputra, O.S. 2005. *Kontaminasi Mikotoksin pada Bahan Pangan dan Pakan Di Indonesia*. Seameo-Biotrop, Bogor.

European Mycotoxin Awareness Network, Fact sheet 2 The Aflatoxins,
<http://193.132.193.215/eman2/fsheet2.asp>

European Mycotoxin Awareness Network, Fact sheet 3 Ochratoxin A,
<http://193.132.193.215/eman2/fsheet3.asp>.

European Mycotoxin Awareness Network, Fact sheet 4 Deoxynivalenol,
<http://193.132.193.215/eman2/fsheet4.asp>.

European Mycotoxin Awareness Network, Fact sheet 5 Fumonisin,
<http://193.132.193.215/eman2/fsheet5.asp>.

European Mycotoxin Awareness Network, Fact sheet 6 Patulin,
<http://193.132.193.215/eman2/fsheet6.asp>.

IARC Summary and Evaluation, Vol. 40, 1986. *Patulin*. <http://www.inchem.org/>.

IARC Summary and Evaluation, Vol. 56, 1993. *Ochratoxin A*. <http://www.inchem.org/>.

IARC Summary and Evaluation, Vol. 56, 1993. *Toxins derived from fusarium graminearum, F. Culmorum and f. Crookwellense: Zearalenone, deoxynivalenol, Nivalenol and fusarenone x*. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol56/10-grami.html>

JECFA Food Additives Series 47, Fumonisin, 2001. <http://www.inchem.org/>.

JECFA Food Additives Series 47, Ochratoxin A, 2001. <http://www.inchem.org/>.

JECFA, Patulin, WHO Food Additives Series 26. <http://www.inchem.org/>.

JECFA, Patulin, WHO Food Additives Series 35. <http://www.inchem.org/>.

Ochratoxin A and Human Health, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Ocrafacts, Ochratoxin A, <http://www.micotoxinas.com.br/ocrafacts.htm>.

Opinion of The Scientific Panel on Contaminants in The Food Chain on a Request from The Commission Related to Deoxynivalenol (DON) as Undesirable Substance in Animal Feed. 2004. The EFSA Journal 73.

Patulin, <http://www.micotoxinas.com.br/patufacts.htm>.

Rotter, B., D.B. Prelusky; and J.J. Pestika. (1996). Toxicology of Deoxynivalenol (Vomitoxin). J. Toxicol. Environ. Health. 48 : 1-34.

Syarief, R., Ega, L., Nurwitri, C.C., 2003. *Mikotoksin Bahan Pangan*. IPB Press.

WHO Food Additives Series 47. Deoxynivalenol. 2001 <http://www.inchem.org/>.

FAO. (2004). *Worldwide Regulations for Mycotoxins in Food and Feed in 2003*. FAO Food and Nutrition Paper No. 81. FAO, Rome











BADAN STANDARDISASI NASIONAL - BSN
Gedung Manggala Wanabakti Blok IV Lt. 3-4
Jl. Jend. Gatot Subroto, Senayan Jakarta 10270
Telp: 021- 574 7043; Faks: 021- 5747045; e-mail : bsn@bsn.or.id